

**Zur Frage des Östrogenspiegels
im Blutplasma
bei Korpuskarzinomträgerinnen**

Bernhard Hubert Meinl

1973

Aus der Universitätsfrauenklinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

ZUR FRAGE DES ÖSTROGENSPIEGELS IM BLUT-
PLASMA BEI KORPUSKARZINOMTRÄGERINNEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen
Medizinischen Fakultät der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Bernhard Hubert Meinl

aus Darmstadt

Mainz 1973

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. H.Langendorf

Referent: Prof. Dr. G.Strauss

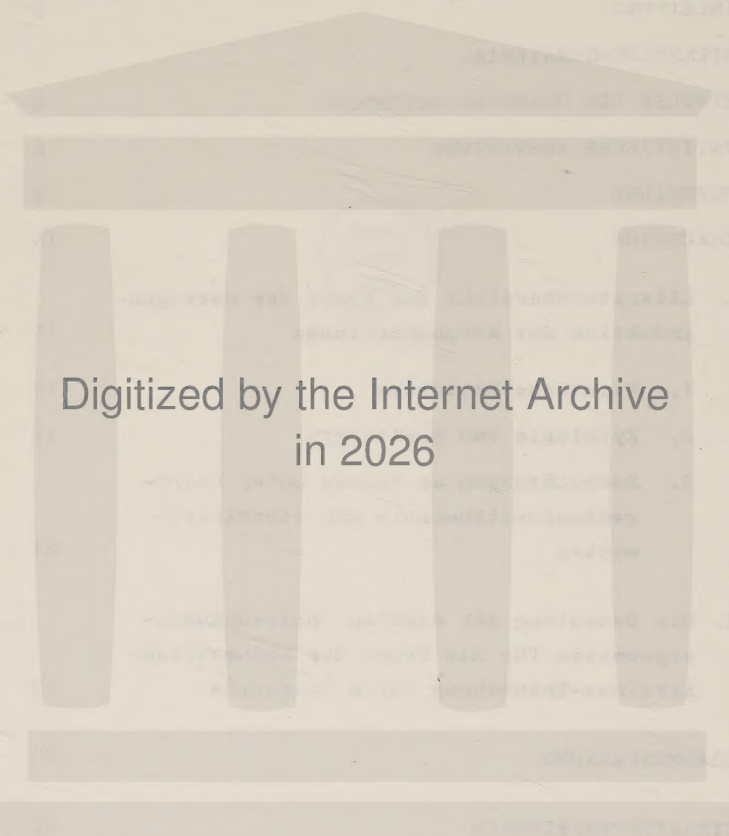
Korreferent: Prof. Dr. Friedberg



Tag der mündlichen Prüfung: 24. Oktober 1973

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
EINLEITUNG	1
UNTERSUCHUNGSMATERIAL	3
METHODIK DER ÖSTROGENBESTIMMUNG	4
STATISTISCHE AUSWERTUNG	6
ERGEBNISSE	8
DISKUSSION	15
I. Literaturübersicht zur Frage der Östrogen- induktion des Korpuskarzinoms	15
1. Klinische Kriterien	15
2. Zytologie und Hystologie	17
3. Beobachtungen an Frauen unter Östro- genlangzeittherapie und Tierexperi- menten	21
II. Die Bedeutung der eigenen Untersuchungs- ergebnisse für die Frage der Endometrium- Karzinom-Entstehung durch Östrogene	23
ZUSAMMENFASSUNG	26
LITERATURVERZEICHNIS	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Die Diskussion um die kausale Genese der Korpus- oder Endometrium-Karzinome wird immer wieder dadurch belebt, daß diese Erkrankung in den letzten Jahren ständig zuzunehmen scheint. So fand AMREICH (2) noch in den Jahren 1921 bis 1934 ein Verhältnis von Korpus-Karzinomen zu den im gleichen Zeitraum behandelten Zervix-Karzinomen von eins zu acht bis eins zu zehn. Dagegen ergaben Untersuchungen von PARSONS und SOMMERS (37) für den Zeitraum zwischen 1940 und 1950 schon eine Relation von eins zu fünf, später von eins zu vier. Für New York soll dieses Verhältnis heute sogar weniger als eins zu zwei betragen. Ob diese veränderten Relationen tatsächlich einer Zunahme der Korpus-Karzinome entsprechen, mag aber dahingestellt sein. Zumindest sprechen morbiditäts-statistische Untersuchungen von HAENSZEL und HILLHOUS (15) nicht dafür.

Während für die kausale Genese der Zervix-Karzinome unspezifische und spezifische Entzündungen sowie andere Reizfaktoren anzunehmen sind, weisen eine Reihe von Beobachtungen immer wieder auf endogene Ursachen für das Korpus-Karzinom hin (Adipositas, Hypertonie, Diabetes GAGNON (13)). Dabei wird vor allem von dem Arbeitskreis um HERTIG (16) und von DALLENBACH-HELLWEG (10) immer wieder versucht, die Östrogene als aetiologische Faktoren herauszustellen. Aus klinischen, histologischen oder zytologischen Hinweisen wird indirekt auf eine verlängerte und/oder gesteigerte Östrogenwirkung geschlossen und diese in ursächlichen Zusammenhang mit dem Korpus-Karzinom gebracht. Es erbrachten aber weder die spärlichen Untersuchungen der Östrogenausscheidung im Urin bei diesen Frauen, noch die einzige bislang vorliegende Publikation über den aktuellen Östrogengehalt im Plasma korpus-karzinomkranker Frauen (STRAUSS, KNPSTEIN, STREICHER (Köln 1969), Inauguraldissertation STREICHER (1970) (48)) einen Nachweis für die Richtigkeit der Behauptung, daß aus einer Reihe

von Zeichen auf eine erhöhte Östrogenproduktion bei solchen Frauen zum Zeitpunkt der Entdeckung des Karzinoms zu schließen sei.

Neben dieser Aussage ergaben die Untersuchungsergebnisse der Dissertation von STREICHER (48) ein auffälliges Phänomen. Es fand sich nämlich bei einer Vergleichsgruppe gesunder Frauen gleichen Gewichtes und Menopausenalters eine deutliche Korrelation der Östrogenwerte zum Menopausenalter, während ein solcher Zusammenhang für die Gruppe der Korpus-Karzinome fehlte. Diese auffällige Beobachtung zu überprüfen und die Ergebnisse von STREICHER (48), wenn möglich anhand weiterer Fälle abzusichern, war die Aufgabe der hier vorgelegten Untersuchungen.

Nachdem darüber hinaus MARKMILLER (30) gleichzeitig an dem selben Material den aktuellen Blutplasmaspiegel der Androgene bestimmt hat, ergab sich zusätzlich die Möglichkeit, die Relation der Östrogene zu den Androgenen zu untersuchen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Um unsere Ergebnisse mit denen von STREICHER (48) vergleichen zu können, mußte außer der Materialauswahl auch die Methodik der Östrogenbestimmung mit der des Voruntersuchers übereinstimmen.

Ohne Fallauswahl wurden Blutproben bei zwanzig Patientinnen mit histologisch gesichertem Korpus-Karzinom - vor Beginn einer Therapie - zur Bestimmung des Östrogenspiegels entnommen. Als Normalwerte dienten die gleichen Untersuchungen an zwanzig vergleichbaren, gesunden Frauen. Diese wurden so ausgewählt, daß sie den korpus-karzinomkranken Frauen an Gewicht und Menopausenalter mit nicht mehr als $\pm 10\%$ Abweichung entsprachen. Hinsichtlich des Gewichtes war eine solche Auswahl der Vergleichsfälle notwendig, da eine statistisch signifikante Bindung zwischen der Erkrankung an Korpus-Karzinom und Adipositas nachgewiesen ist (WYNDER (56)). Ein weitgehend gleiches Menopausenalter für Probanden und Vergleichsfälle war aus der Überlegung zu fordern, daß sich mit zunehmendem Menopausenalter ein kontinuierlicher Abfall des Östrogenspiegels erwarten ließ.

Im Blutplasma aller untersuchten Frauen wurden die Gesamtöstrogene bestimmt. In allen Fällen war sichergestellt, daß keine exogene Hormonzufuhr vorausgegangen war. Die Patienten der Vergleichsgruppe wurden gynäkologisch, zytologisch, anamnestisch und notfalls durch Abrasio genau auf ein etwa bestehendes Genitalkarzinom untersucht. Ein solches ließ sich in allen Fällen ausschließen.

METHODIK DER ÖSTROGENBESTIMMUNG

Die Bestimmung der Östrogene im Blutplasma erfolgte nach der von ITTRICH (19) angegebenen, von OERTEL und TREIBER (35) modifizierten Methode.

25 ml Blut aus der Vena cubitalis wurden mit 5000 I.E. Liquemin (Hoffmann-La Roche, Grenzach/Baden) heparinisiert und 20 min. bei 3500 U/min zentrifugiert. Zur Aufbereitung gelangte nur das Plasma. Durch Zugabe von 6 Vol Äthanol/Aceton 1:1 (v/v) wurde das Eiweiß ausgefällt. Man saugte vom ausgefällten Eiweiß ab und engte das Filtrat im Rotationsverdampfer bei 38 °C auf 10 ml ein. Die wässrige Phase wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt, mit 2 N Schwefelsäure auf pH 3 eingestellt, mit 3 x 1 Vol Äthylazetat extrahiert und der Extrakt dann mit Ammoniak neutralisiert. Nach dem Eindampfen erfolgte die Entfettung durch Lösungsmittelverteilung zwischen 80 % Methanol und n-Hexan. Die in der methanolischen Lösung verbleibenden Steroidkonjugate wurden einer Äther-Solvolyse nach TREIBER und OERTEL (50) unterworfen, wobei der Rückstand jeweils mit 30 ml 1 % Perchlorsäure in Äther 15 Stunden bei 40 °C bebrütet wurde. Nach der Solvolyse wurde die Lösung mit aqua dest. gewaschen und das Wasser verworfen. Dann wurde jeweils mit 5 ml 8 % Natriumbikarbonat und 1 N Natronlauge extrahiert. Die natronalkalische Lösung wurde mit 2 N Schwefelsäure angesäuert und sodann mit Natriumbikarbonat neutralisiert.

Die phenolischen Steroide ließen sich mit 3 x 2 Vol Äther reextrahieren. Man dampfte den Äther zur Trockne ein und nahm den Rückstand mit wenigen Tropfen Äther-Methanol 3 : 1 (v/v) auf. Für die nun folgenden Farbreaktionen gibt man zum Rückstand 1 ml Hydrochinon in Äthanol und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in 0,1 ml aqua dest. aufgenommen und mit 0,25 ml 64 % Schwefelsäure vermischt. Die

schwefelsaure Lösung wurde in verschlossenen Gläschen 40 Minuten in siedendem Wasserbad abgekühlt. Das Gemisch wurde dann mit 0,35 ml aqua dest. überschichtet, nach 3 Minuten Kühlung gründlich gemischt und mit 0,6 ml einer 2 % Lösung von rekristallisiertem p-Nitrophenol in Tetrachloräthan unterschichtet. Man schüttelte 30 Sekunden und zentrifugierte bei 3500 U/min 5 Minuten lang. Die untere Phase wurde in eine Mikroküvette überführt und die Absorption bei 495, 535 und 575 m μ gegen einen Reagentienleerwert im Photometer "Eppendorf" gemessen. Anhand der Formel

$$\text{Abs.}_{535} \text{ Korr.} = 2 \times \text{Abs.}_{535} - \text{Abs.}_{495} - \text{Abs.}_{575}$$

korrigierte man die beobachtete Maximalabsorption und verglich sie mit der Korr.-Absorption der 1 μ g Östrogen-enthaltenden Standardproben zwecks quantitativer Auswertung.

STATISTISCHE AUSWERTUNG

1. Für jede Gruppe und Variable wurde der Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes nach folgender Formel berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i \qquad S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

x_i = iter. Meßwert

$\bar{x}$ = Mittelwert

n = Fallzahl

$\sum x_i$ = Summe der Einzelwerte

s = Standardabweichung

$S_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwertes

2. Zur Prüfung, ob zwischen den Mittelwerten beider Gruppen ein statistisch signifikanter oder auffälliger Unterschied besteht, wurde der WILCOXON-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt.
3. Zur Prüfung, ob zwischen zwei Variablen eine Abhängigkeit besteht, wurde der Korrelationskoeffizient nach PEARSON berechnet und geprüft, ob er von Null verschieden ist.
4. Zur Prüfung, ob sich zwei Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Gruppen mehr als nur zufällig unterscheiden, wurden die Korrelationskoeffizienten der Z-Transformation nach FISHER unterworfen. Der mittlere Fehler dieser Differenz ist:

$$S_D = \sqrt{\frac{1}{n_1 - 3} + \frac{1}{n_2 - 3}}$$

Es ergab sich die Prüfgröße:

$$t_{\alpha, n_1 + n_2 - 6} = \frac{z_1 - z_2}{s_D}$$

$t_{\alpha, \nu}$: Grenzwert der Studentverteilung

ERGEBNISSE

Tabelle 1

Corpus-Ca Fälle				Vergleichsfälle			
Lfd.- Nr.	Meno- pausen- alter	Gew. in Kg	Gesamt Östrog. µg/100ml Plasma	Lfd.- Nr.	Meno- pausen- alter	Gew. in Kg	Gesamt Östrog. µg/100ml Plasma
1	0	72	0,48	1	0	76	0,61
2	0	65	0,61	2	0	64	0,37
3	1	87	0,30	3	3	85	1,00
4	3	66	0,57	4	3	62	0,18
5	5	85	0,41	5	6	78	0,58
6	6	52	0,68	6	7	53	0,50
7	7	80	0,30	7	6	77	0,53
8	7	73	0,90	8	8	71	0,40
9	11	80	0,95	9	11	73	1,60
10	12	80	0,43	10	12	74	0,18
11	13	86	1,50	11	14	78	0,37
12	13	91	0,81	12	14	85	0,64
13	13	56	0,60	13	13	56	0,68
14	13	65	1,44	14	13	59	0,60
15	14	57	0,58	15	14	51	0,50
16	18	98	0,62	16	17	88	0,42
17	19	83	0,60	17	20	90	0,09
18	20	69	0,58	18	19	61	0,26
19	21	80	1,21	19	22	80	0,80
20	25	92	0,70	20	25	80	1,06

Tab. 1: Vergleichende Gegenüberstellung des Menopausenalters, des Gewichtes und der Gesamtöstrogene der untersuchten Corpus-Karzinom-Patientinnen und der Vergleichsfälle

In Tabelle 1, Spalte 4, sind die Untersuchungsergebnisse der Gesamtöstrogene im Blutplasma in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ Plasma für korpus-karzinomkranke Frauen und Vergleichsfälle aufgeführt. In Längsspalte 2 findet sich das Menopausenalter in Jahren, in Längsspalte 3 das Körpergewicht in Kilogramm.

Die Ergebnisse für die Karzinom- und Vergleichsgruppe sind darüber hinaus in einem Strichdiagramm (Abb. 1) dargestellt. Dabei wurde jeder Fall entsprechend der Größe seines Östrogenmeßwertes als Strich in das Diagramm eingezeichnet.

Abbildung 1

Strichdiagramm der Östrogenwerte der
Carcinom- und Vergleichsgruppe

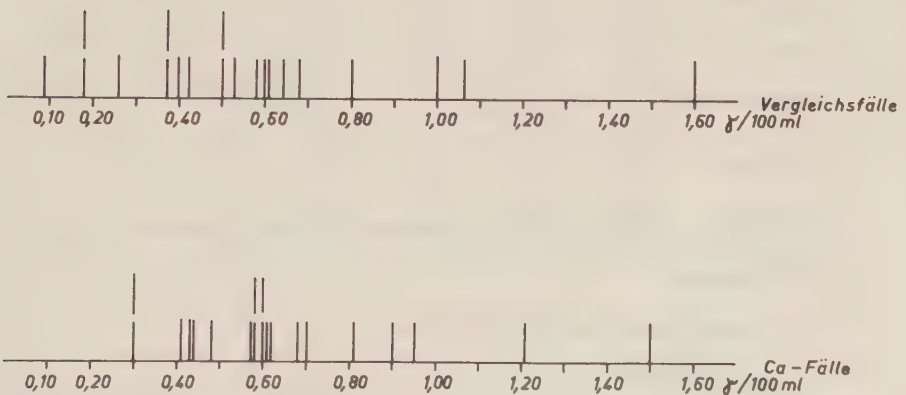


Abb. 1: Strichdiagramm, Verteilung der Gesamtöstrogene bei der Karzinom- und Vergleichsgruppe

Es zeigt sich nun, daß die Werte bei den Korpus-Karzinom-fällen zwischen 0,30 und 1,50, bei den Vergleichsfällen zwischen 0,09 und 1,61 liegen. Daraus ergibt sich, daß beide Gruppen etwa die gleiche Größenordnung der Östrogenwerte aufweisen und etwa im gleichen Streubereich liegen.

In Tabelle 2 sind die statistischen Maßzahlen (Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes) für die einzelnen Gruppen aufgeführt. Die Mittelwerte der Östrogene mit Standardfehler des Mittelwertes sind in Abb. 2 graphisch dargestellt.

Tabelle 2

statistische Maßzahl pro Variable und Gruppe

Variable		Ca-Fälle	Vergleichsfälle	WILCOXON
Gewicht	$\bar{x}$	75,9	72,5	n.s.
	$s \bar{x}$	12,7	12,2	
Menopause	$\bar{x}$	11	11,3	n.s.
	$s \bar{x}$	7,3	7,2	
Gesamt - Östrogene	$\bar{x}$	0,71	0,56	n.s.
	$s \bar{x}$	0,33	0,35	

$\bar{x}$ = Mittelwert

$s \bar{x}$ = Standardfehler des Mittelwertes

n.s. = nicht signifikant

Tab. 2: Statistische Maßzahl des Mittelwertes und Standardfehlers des Mittelwertes für Gewicht (in Kilogramm), Menopausenalter (in Jahren) und Gesamtöstrogene in $\mu\text{g}/100$ ml Plasma) für die Karzinom- und Vergleichsfälle und Aussage des Rangtestes nach WILCOXON

Abbildung 2

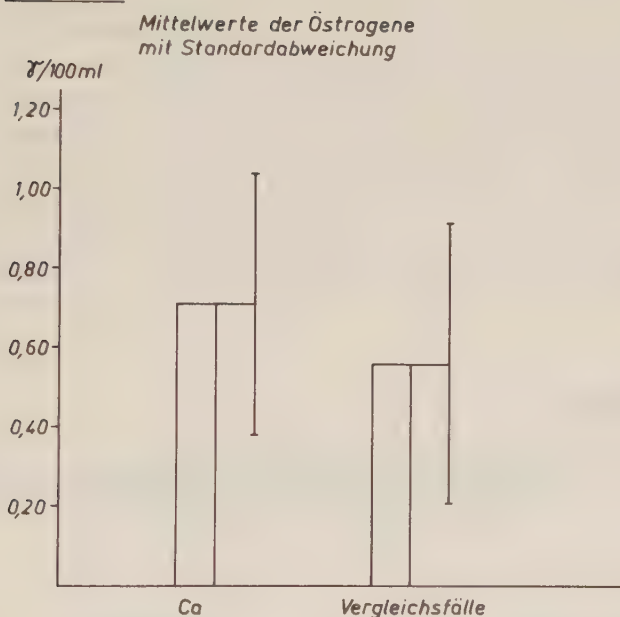


Abb. 2: Mittelwerte der Gesamtöstrogene mit Standardabweichung für die Karzinomfälle und die Vergleichsfälle

Die Normalwerte bei Frauen in der Geschlechtsreife liegen nach ITTRICH (19) und OERTEL (34) bei 1,91 bis 2,44 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Plasma. Beim Vergleich der Gesamtöstrogene zwischen den Gruppen läßt sich anhand des Beobachtungsumfanges mit dem Rangtest nach WILCOXON kein statistisch signifikanter oder mehr als nur rein zufälliger Unterschied nachweisen (Tab. 2).

In Tabelle 3 sind die berechneten Korrelationskoeffizienten für die Korrelationen zwischen den Variablen: Gewicht zu Gesamtöstrogenen und Menopausenalter zu Gesamtöstrogenen angegeben. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten zwischen Menopausenalter und Gesamtöstrogenen, die entsprechend den Voruntersuchungen von STREICHER (48) hier von besonderem Interesse sind, betrug für die Karzinomgruppe $r = 0,3458$ und für die Vergleichsgruppe $r = 0,0706$. Eine statistische Auffälligkeit wäre erst bei einem Korrelationskoeffizienten von $> 0,4438$, und eine statistische Signifikanz wäre bei einem solchen von $> 0,5614$ gegeben gewesen.

Tabelle 3

*Korrelationskoeffizient für
jeweils zwei Variable pro Gruppe*

Variable	Ca	Vergleich
1 / 3	$r = 0,0064$	$r = 0,1210$
2 / 3	$r = 0,3458$	$r = 0,0706$

Variable 1 Gewicht
" 2 Menopausenalter
" 3 Gesamtöstrogene

Tab. 3: Korrelationskoeffizient für Gewicht und Gesamtöstrogene und Menopausenalter und Gesamtöstrogene für die Gruppe der Karzinom- und Vergleichsfälle

Abbildung 3

Carcinome

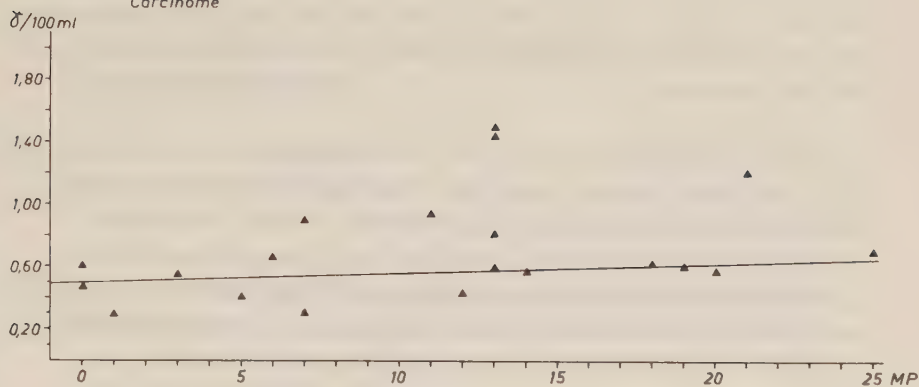


Abb. 3: Verteilung der Meßergebnisse für die Gesamtöstrogene bei der Korpus-Karzinom-Gruppe

Abbildung 4

Vergleichsfälle

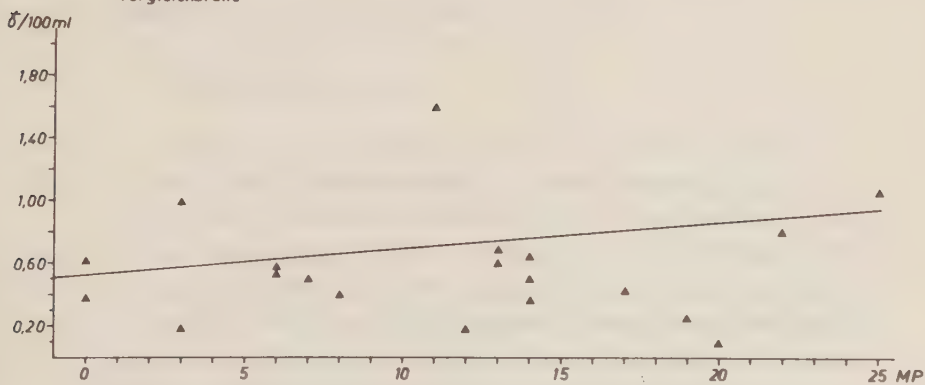


Abb. 4: Verteilung der Meßergebnisse für die Gesamtöstrogene bei der Vergleichsgruppe

In Abb. 3 und 4 ist der Blutplasmaspiegel der Gesamtöstrogene in ihrem Verhalten zum Menopausenalter für beide Gruppen graphisch dargestellt.

Bei der Prüfung, ob sich die beiden Korrelationskoeffizienten $r = 0,3458$ und $r = 0,0706$ mehr als rein zufällig unterscheiden, ergab sich eine Prüfgröße von 0,843.

Da dieser Wert kleiner als der für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % tabellierte Grenzwert ist, läßt sich anhand des Beobachtungsumfanges kein Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten der beiden Kollektive nachweisen.

Die entscheidenden Ergebnisse unserer Untersuchungen waren nun, daß der Östrogenspiegel im Blutplasma der an korpuskarzinom-erkrankten Patientinnen ebenso niedrig war wie bei nichterkrankten Frauen gleichen Menopausenalters und Gewichtes und daß sich eine von STREICHER (48) festgestellte Korrelation zwischen Menopausenalter und Östrogenkonzentration im Plasma einer Vergleichsgruppe (die bei der Karzinomgruppe fehlte) nicht bestätigen ließ.

DISKUSSION

I. LITERATURÜBERSICHT ZUR FRAGE DER ÖSTROGENINDUKTION DES KORPUSKARZINOMS

Soweit die Östrogene als induzierender Faktor für das Korpus-Karzinom angesehen werden, gehen solche Vorstellungen weniger von ihrer Ähnlichkeit mit Kanzerogenen aus als von der Annahme, daß ein langdauernder oder verstärkter Proliferationsreiz am Endometrium, besonders bei fehlender Bremswirkung der Gestagene, ein hormonell kontrolliertes in ein eigengesetzliches Wachstum überführen könne.

Für die Östrogeninduktion der Endometriumkarzinome werden klinische, zytologische, histologische und experimentelle Untersuchungen geltendgemacht. Diese Argumente hat STRAUSS (47) in dem Lehrbuch "Gynäkologie und Geburtshilfe" (KAESER, FRIEDBERG, OBER, THOMSEN, ZANDER) (Thieme, Stuttgart 1972) analysiert.

Die nachfolgende Literaturübersicht lehnt sich weitgehend an diese Darstellung an.

1. Klinische Kriterien

Frühe Menarche, praemenstruelle Schwellungszustände der Brust, langdauerndes, beschwerdearmes Klimakterium, spät einsetzende Menopause und größere Myom- und Polypenhäufigkeit gelten als Ausdruck einer verstärkten und/oder verlängerten Östrogenwirkung und sollen bei Frauen mit Endometriumkarzinom häufiger als sonst gefunden werden. Immer wieder werden auch bei feminisierenden Ovarialtumoren (Granulosa- und Thekazellentumoren) Endometriumkarzinome gefunden.

Solche Beobachtungen imponieren dann meist im Sinne kausalen Zusammenhangs. Sammelstatistiken von LARSON (26) und DALLENBACH-HELLWEG (10), die eine solche Koinzidenz mit 5 % bzw. 11,4 % angeben, erbringen hierfür aber keinen überzeugenden Beweis. Des weiteren müßte bei Lebererkrankungen, die zu einem erhöhten Östrogenspiegel im Plasma führen, eine höhere Erkrankungsrate an Korpus-Karzinomen zu erwarten sein. SPEERT (46) glaubt dies bei Leberzirrhosen bewiesen zu haben. Dagegen fanden BREWER und FOLEY (5) unter 144 Frauen mit Leberzirrhose kein einziges Endometriumkarzinom.

Unter der Annahme, daß die Östrogene ein auslösender Faktor der Endometriumkarzinome wären, müßte man die geringste Häufigkeit dieser Karzinome bei kastrierten Frauen erwarten. CIANFRANI (8) fand aber, daß sich bei 6,1 % von 130 oophorektomierten Frauen nach 5 bis 30 Jahren ein Endometriumkarzinom einstellte. Außerdem fiel eine eigentümliche Häufung von Endometriumkarzinomen in Verbindung mit dem Stein-Leventhal-Syndrom auf. Dies ist umso bemerkenswerter als das Stein-Leventhal-Syndrom eine Erkrankung junger Frauen ist, bei denen das Korpus-Karzinom ansonsten ausgesprochen selten ist.

JACKSON und DOCKERTY (20) fanden bei immerhin 16 von 43 Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom ein Korpus-Karzinom. Diese Zusammenhänge wurden durch zwei Theorien zu erklären versucht:

Zu 1) bei der ersten geht man von der Vorstellung aus, daß infolge des ausgebliebenen Follikelsprungs und der damit fehlenden Gestagenwirkung ein Östrogendauerreiz am Endometrium wirksam wird (LASZLO und GYÖRY (27)). Die dabei auftretenden anovulatorischen

Zyklen mit ihren verlängerten Proliferationsphasen sollen durch den dadurch erhöhten Zellumsatz in Verbindung mit einer Praedisposition und noch "unbekannten Realisationsfaktoren" eine Ursache von Endometriumkarzinomen darstellen (KAISER (21)).

Eine solche rein spekulative Theorie wäre nur in großen, prospektiven Untersuchungsreihen zu überprüfen, da sie den karzinogenen Wachstumsreiz der Östrogene um Jahre vor den Manifestationszeitpunkt des Karzinoms verlegt. Z. Zt. kann eine solche Theorie weder bewiesen noch widerlegt werden.

Zu 2) nimmt DALLENBACH-HELLWEG (10) an, daß die Follikel der Stein-Leventhal-Ovarien vermehrt Östrogen bilden. Dies ist aber biochemisch nicht nachweisbar, eher im Gegenteil (DISCZFALOSY und LAURITZEN (11)). ZANDER, WIEST und OBER (57) konnten sogar die vermehrte Bildung von Androstenediol in polyzystischen Ovarien und SANDOR und LANTHIER (43) dessen gesteigerte Umwandlung in Testosteron nachweisen. MARKMILLER (30) fand hierzu bei der Gegenüberstellung einer Gruppe endometriumkarzinomkranker Frauen und einer Vergleichsgruppe keinen auffälligen Unterschied der Konzentration der Gesamtandrogene im Plasma.

2. Zytologie und Hystologie

Es wurde auch versucht, einen Nachweis der gesteigerten Östrogenwirkung zum Zeitpunkt der Karzinomentstehung aus der Beurteilung des Vaginal-Smears und histologischen Untersuchungen an den Ovarien und am Endometrium zu liefern.

Einen gesteigerten Östrogeneffekt im Vaginalabstrich bei Erkrankung an Endometriumkarzinom glauben LIMBURG (28), NOVAK und MOHLER (33), SCULLIY (44), VARANGOT und Mitarbeiter (53), SHANG und CRAIG (6) nachgewiesen zu haben. Anderen Untersuchern dagegen gelang dieser Nachweis nicht (BOTELLA-LLUSIA (4), CRAMER und WILDNER (9), ROSENBLUM und Mitarbeiter (42)).

Eine gleichzeitige Kontrolle der Östrogenausscheidung im Harn führte bisher nur CHARLES und Mitarbeiter (7) durch. Sie fanden zwar eine erhöhte Östrogenaktivität im Smear, aber keine vermehrte Ausscheidung im Harn.

Histologisch wird als "Nachweis" einer gesteigerten Östrogenproduktion die Beobachtung einer Hyperplasie der Stromazellen des Ovars angeführt (Lit. bei DALLENBACH-HELLWEG (10)), die von anderen Autoren (GREEN und Mitarbeiter (14), MARCUS (29), AMES und JANKOVSKI (1)) bestritten wird. Die Diskussion hierüber geht davon aus, daß die Stromazellen die Potenz zur Östrogenbildung haben. Man muß diesen Untersuchungen aber insofern sehr kritisch gegenüberstehen, als sich "von der Morphologie her kein Ansatz zur Beurteilung von Quantität und Art der Hormonbildung einer Zelle ergibt" (STRAUSS (4)). Dies beweisen z. B. hormonstumme Ovarialmesenchymome und quantitative oder qualitative Abweichungen der Biosynthese von Steroiden in polyzystischen Ovarien (ZANDER und Mitarbeiter (5)). Auch HUSSLEIN und SCHÜLLER (18) beobachteten, daß eine große Anzahl von Endometriumkarzinomen nicht mit einer solchen Stromazellhyperplasie einhergeht. Diese Beobachtung ist umso bemerkenswerter, als sie die gesteigerte Follikelhormonbildung in den Stromazellen der Ovarien als die wichtigste, wenn auch nicht die alleinige Ursache zur Entstehung dieser Karzinome ansehen.

Die histologische Untersuchung des Endometriums als des wesentlichen Erfolgorgans der Östrogene läßt die jeweilige Östrogensituation leicht ablesen. Verlängerte und/oder gesteigerte Östrogenwirkung führt zum Bild der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums. Unter der Vorstellung, daß die Östrogene das Endometriumkarzinom induzieren, dürfte man dementsprechend bei der histologischen Untersuchung des Restendometriums gehäuft glandulär-zystische Hyperplasie erwarten. DALLENBACH-HELLWEG (10), die ätiologische Zusammenhänge zwischen Östrogenen und Korpus-Karzinomen bejaht, untersuchte in einer Zusammenstellung der Weltliteratur die Häufigkeit gleichzeitiger und vorausgegangener glandulär-zystischer Hyperplasien mit Korpus-Karzinomen. Es zeigte sich, daß bei 25 % der Korpus-Karzinome im Restendometrium gleichzeitig eine glandulär-zystische Hyperplasie vorhanden war, bei weiteren 25 % ging eine solche der Karzinomentstehung retrospektiv mehr oder weniger lange Zeit voraus. Nur in 0,5 % der Fälle aber ließ sich prospektiv nach einer glandulär-zystischen Hyperplasie später ein Korpus-Karzinom beobachten.

Das gemeinsame Auftreten beider Krankheitsbilder bietet folgende Möglichkeiten der Deutung:

1. als rein zufällige Koinzidenz
2. die Annahme, daß die glandulär-zystische Hyperplasie den Ausdruck der gleichen Östrogenwirkung darstellt, die auch für die Entstehung des Korpus-Karzinoms verantwortlich ist und
3. die Wertung der glandulär-zystischen Hyperplasie als morphologische Vorstufe, d.h. als Praekanzerose des Korpus-Karzinoms.

ad 1. Die größte Häufigkeit der glandulär-zystischen Hyperplasie findet sich in der Pubertät - was in diesem Zusammenhang ohne Bedeutung ist - und im Klimakterium, d.h. etwa um das 45. Lebensjahr. Die größte Häufigkeit der Korpus-Karzinome liegt um das 58. Lebensjahr. Etwa 12 % bis 17 % aller Korpus-Karzinome treten aber auch unterhalb des 50. Lebensjahres auf. Es darf daher nicht verwundern, daß für einen Teil der Korpus-Karzinome bei jüngeren Frauen neben diesem rein zufällig auch glandulär-zystische Hyperplasien gefunden werden. Dementsprechend liegt bei Karzinomfällen im Klimakterium die gleichzeitige Rate an glandulär-zystischen Hyperplasien wesentlich höher als z.B. in der Menopause. So fanden KOFLER und PALM-RICH (24) für Hyperplasiefälle ohne Karzinom ein Durchschnittsalter von 46, für solche mit Karzinom von 47 Jahren. Darüber hinaus ist es erstaunlich, daß BEHRENS (3) unter 1 037 Adenokarzinomen des Corpus uteri und unter 6 030 rein glandulär-zystischen Hyperplasien nur 29mal die Kombination beider Erkrankungen, THEOPHANIDIS und IKONOMOU (49) unter 1 647 glandulär-zystischen Hyperplasien nur zweimal gleichzeitig ein Korpus-Karzinom beobachteten.

ad 2. DALLENBACH-HELLWEG (10) gibt in einer Zusammenstellung der Weltliteratur an, daß bei 25 % der Korpus-Karzinome gleichzeitig eine glandulär-zystische Hyperplasie vorhanden war und möchte daraus auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Östrogenen und Korpus-Karzinom schließen. Diese statistischen Zahlen ergeben aber lediglich, daß bei einer Minderzahl von Frauen Endometriumkarzinome mit gleichzeitiger glandulär-zystischer Hyperplasie auftraten. Bei der Mehrzahl jedoch finden sich neben dem Karzinom atrophische oder seltener sogar sekretorisch

umgewandelte Endometrien. Der Nachweis der Östrogeninduktion des Korpus-Karzinoms dürfte daraus schwer zu erbringen sein.

ad 3. MEYER (31) räumt die Möglichkeit ein, daß die glandulär-zystische Hyperplasie eine direkte morphologische Vorstufe der Endometriumkarzinome mit dem Übergang eines hormonell gesteuerten in ein autonomes Wachstum darstellt. Da dies ein äußerst seltenes Ereignis sein dürfte - WITT (55) veranschlagt es mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 0,6 % - machen ähnliche Überlegungen wie bei Punkt 2 dies unwahrscheinlich. Gesicherte Beobachtungen hierfür sind im Schrifttum jedenfalls selten.

3. Beobachtungen an Frauen unter Östrogenlangzeittherapie und Tierexperimente

Die Entstehung von Endometriumkarzinomen wurde schließlich auch an Frauen unter Östrogenlangzeittherapie und im Tierexperiment untersucht. Einzelbeobachtungen über die Entstehung von Korpus-Karzinomen bei Frauen, die langjährig Östrogene erhielten, scheinen im Sinne eines kausalen Zusammenhanges zu beeindrucken. Ihr Auftreten darf aber nicht verwundern und müßte im Gegenteil bei der heute weltweiten Anwendung der Östrogene in wesentlich höherem Umfang erwartet werden, als solchen Einzelbeobachtungen entspricht. In diesem Zusammenhang sprechen die Untersuchungen von MUSTHACCHI und GORDAN (32) eine besondere Sprache und stützen die Theorie der Östrogeninduktion der Korpus-Karzinome keineswegs. Sie zeigen nämlich, daß bei 120 klimakterischen Frauen, die zusammen über 600 Frauenjahre hochdosiert Östrogene erhielten, die Erkrankungszahlen an Endometriumkarzinomen ge-

ringer waren als der statistischen Erwartung entsprach. Auch WILSON (54) konnte bei 304 Patientinnen nach 1- bis 20jähriger Östrogenapplikation nur ein einziges Korpus-Karzinom nachweisen. Das könnte sogar für eine karzinomprotektive Wirkung der Östrogene sprechen.

Die bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen weisen in die gleiche Richtung. SOMMERS und MEISSNER (45) konnten zwar bei 6 von 39 und TWOMBLY und JACOBOWITZ (51) bei 4 von 20 Kaninchen durch hochdosierte Östrogengaben Korpus-Karzinome erzeugen. Doch neigen Kaninchen auch zur Spontanentwicklung solcher Tumoren. KOLLER (25) konnte weder bei Kaninchen noch bei Mäusen und Hunden durch Östrogene Korpus-Karzinome auslösen. Auch KAUFMANN und STEINKAMM (22) sowie KAUFMANN und Mitarbeiter (23) konnten bei ca. 3 000 Mäusen, die langfristig mit hohen Östrogendosen behandelt wurden, kein einziges Endometriumkarzinom erzeugen. Untersuchungen an höheren Primaten (Rhesusaffen) ergaben keine anderen Ergebnisse. Es zeigten sich unter hohen Östrogendosen zwar metaplastische Veränderungen an den Zervixepithelien, aber keine Korpus-Karzinome (ENGLE und Mitarbeiter (12), PFEIFFER und ALLEN (38), HISAW und LENDRUM (17) sowie OVERHOLSER und ALLEN (36)).

II. DIE BEDEUTUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE FÜR DIE FRAGE DER ENDOMETRIUM-KARZINOM-ENTSTEHUNG DURCH ÖSTROGENE

Die Induktion der Korpus-Karzinome durch Östrogene konnte durch alle bisher durchgeführten klinischen und morphologischen Beobachtungen und statistischen und tierexperimentellen Untersuchungen nicht bewiesen werden.

Es erstaunt daher immer wieder, daß ein solcher Zusammenhang zwischen Östrogenen und Korpus-Karzinom auch in neuesten Veröffentlichungen des angelsächsischen Schrifttums, insbesondere von dem Arbeitskreis um HERTIG (16), in Deutschland von DALLENBACH-HELLWEG (10), einer Schülerin Hertigs, behauptet wird und dabei nur von den (sehr zweifelhaften) indirekten Hinweisen auf solche Zusammenhänge geschlossen wird. Zur Klärung der Situation wäre hierzu aber zumindest die Bestimmung der Östrogenausscheidung im Urin, die nur in wenigen Fällen (CHARLES und Mitarbeiter (7), RAUMAURO und GRÖNROOS (41), PINCUS und GRAUBARD (39), PROCOPE (40)) erfolgt ist, notwendig. Aber selbst die Bestimmung der Östrogenausscheidung im Urin kann nicht zur Klärung dieser Frage ausreichen, da Östrogene im Fettgewebe der meist adipösen korpus-karzinom-kranken Frauen gespeichert werden können (TWOMBLY und Mitarbeiter (52)). Von wesentlicher Bedeutung für die hier vorgelegte Fragestellung mußte daher die Bestimmung des Östrogenspiegels im Blutplasma korpus-karzinom-kranker Frauen im Vergleich zum Blutplasmaspiegel einer Gruppe gesunder Frauen sein. Unsere Untersuchungen gingen davon aus, daß die bisher immer wieder behaupteten indirekten Hinweise auf eine erhöhte Östrogenaktivität zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation des Korpus-Karzinoms auch im Östrogenspiegel des Blutplasma ihren Ausdruck finden müßten.

STREICHER (48) hat 1970 erstmals den Östrogenspiegel im Blutplasma bei 30 Frauen mit Korpus-Karzinom und 30 Vergleichsfällen bestimmt. Diese Untersuchungen wurden an der Universitätsfrauenklinik Mainz durchgeführt und sollten anhand der hier vorgelegten Ergebnisse an weiteren 20 Korpus-Karzinom-kranken Frauen und ebenso vielen Vergleichsfällen überprüft werden. Diese Zahl von Frauen wurde nicht noch mehr erweitert, da die angegebene Fallzahl aus statistischer Sicht für die beabsichtigte Aussage ausreichte. Mit unseren jetzigen Ergebnissen überblicken wir demnach für die Stellungnahme zu den Beziehungen: Östrogene Korpus-Karzinom an der Universitätsfrauenklinik Mainz insgesamt 50 Karzinomfälle und 50 Vergleichsfälle.

Unsere Untersuchungen ergaben nun, daß der Gesamtöstrogenspiegel bei den Korpus-Karzinom-Trägerinnen nicht höher war als bei dem Vergleichskollektiv gesunder Frauen. Dementsprechend wurden die Ergebnisse von STREICHER (48) voll bestätigt. Wir fanden einen Mittelwert der Gesamtöstrogene von $0,71 \mu\text{g}/100 \text{ ml Plasma}$ ($\pm 0,33$) bei Karzinompatientinnen gegenüber $0,56 \mu\text{g}/100 \text{ ml Plasma}$ ($\pm 0,35$) bei den Vergleichsfällen (STREICHER (48): Karzinomfälle $0,40$, Vergleichsfälle: $0,42 \mu\text{g}/100 \text{ ml Plasma}$). ITTRICH (18) sowie OERTEL (32) geben als Normalwerte, die sie mit ihrer Methode bei Frauen in der Geschlechtsreife ermittelten, Konzentrationen von $1,91$ bis $2,44 \mu\text{g}$ Gesamtöstrogene pro 100 ml Plasma an. Die von uns bestimmten Werte liegen demnach, da es sich vorwiegend um Menopausenwerte handelt, wesentlich niedriger. Der in der Menopause noch vorhandene geringe Östrogenspiegel dürfte teils auf eine Restfunktion der Ovarien, weit mehr aber auf Östrogenbildung in der Nebenniere zurückzuführen sein.

Eine andere auffällige Beobachtung von STREICHER (48) konnten wir nicht bestätigen. Er fand eine gewisse Korrelation des Östrogenspiegels zum Menopausenalter in dem Sinne, daß mit Zunahme des Menopausenalters auch der Östrogenspiegel linear abnahm. Ein solcher Zusammenhang ließ sich aber nur für die Gruppe der Vergleichsfälle darstellen, nicht jedoch für die Gruppe der Korpus-Karzinom-Trägerinnen. Es ist auffällig, daß sich dieses Ergebnis nicht reproduzieren ließ. Es besagt zwar für die Beantwortung der Frage, ob bei Korpus-Karzinom-Patientinnen der Östrogenspiegel des Blutes erhöht und damit vielleicht ursächlich für das Karzinom verantwortlich sei, nichts. Andererseits hätte die Auflösung einer solchen Korrelation bei karzinomkranken Frauen auf eine endogene Störung mit Beeinflussung der Restöstrogenbildung im Organismus hinweisen können. Unsere jetzigen Untersuchungen ergeben aber, daß die Östrogenwerte im Vergleichskollektiv ebenso unregelmäßig streuen wie bei den erkrankten Frauen und keine lineare Bindung an das Menopausenalter erkennen lassen. Man hätte an sich zumindest für die Vergleichsgruppe eine solche Korrelation zwischen Menopausenalter und Östrogenkonzentration im Blutplasma erwarten können. Warum sich eine solche nicht fand, läßt sich anhand unseres Materials nicht weiter klären. Stark individuelle Schwankungen des Restöstrogenspiegels mögen dabei eine Rolle spielen. Zufälligkeiten hier auszuschalten, wäre bei den sehr niedrigen Absolutwerten wohl nur an einem sehr großen Material möglich.

Zusammenfassend läßt sich in Beantwortung unserer Fragestellung aussagen, daß unsere Untersuchungen die häufig vertretene Ansicht nicht stützen, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Östrogenen und der Entstehung von Korpus-Karzinomen besteht. Zumindest konnten wir zum Zeitpunkt der klinischen Manifestation eines Endometrium-Karzinoms keinen erhöhten Östrogenspiegel im Blutplasma der erkrankten Frauen nachweisen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 20 Patientinnen mit histologisch gesichertem Korpus-Karzinom und vergleichsweise bei ebenso vielen Frauen gleichen Menopausenalters und gleichen Gewichtes wurde die Konzentration der Gesamtöstrogene im Blutplasma bestimmt. Die Ergebnisse wurden statistisch durch Mittelwertbestimmung, durch den Rangtest nach WILCOXON, durch Korrelationsanalyse nach PEARSON und durch die Z-Transformation nach FISHER untersucht und für die beiden Gruppen untereinander verglichen. Dabei ergaben sich in beiden Gruppen, die im wesentlichen Frauen in der Menopause beinhalteten, erheblich niedrigere Werte als während der Geschlechtsreife.

Die statistischen Untersuchungen zeigen keinen Unterschied in der Höhe und der Verteilung der Östrogenwerte bei gesunden und bei an Endometriumkarzinom-erkrankten Frauen. Durch diese Untersuchungen läßt sich daher die immer noch sehr häufige Vorstellung über die Östrogeninduktion der Adenokarzinome des Corpus uteri nicht stützen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AMES, St. und
N.A. JANOVSKI
Ovarian Hilus Cells and Endometrial
Carcinoma with Reference to
Radiation
Obstet. and Gynec. 22, 68 - 72 (1963)

- 2 AMREICH, A.
I. Handbuch
Seitz/Amreich
Biologie und Pathologie des Weibes,
2. Aufl. Bd. IV/1
Urban und Schwarzenberg, München 1955

- 3 BEHRENS, H.
Follikelhormon und Corpuscarzinom
des Uterus
Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1126 - 1135
(1957)

- 4 BOTELLA-LLUSIA, M.
Aspects Biologique et Hormonal du
Cancer de l'Utérus
J. Radiol. 34, 338 - 339 (1953)

- 5 BREWER, J.J. und
Th.J. FOLEY
Endometrial Carcinoma and Hepatic
Cirrhosis
Obstet. and Gynec. 1, 67 - 73 (1953)

- 6 CHANG, Y.C. und
J.M. CRAIG
Vaginal-Smear Assessment of Estrogen
Activity in Endometrial Carcinoma
Obstet. and Gynec. 21, 170 - 174
(1963)

- 7 CHARLES, D.,
E.T. BELL,
J.A. LORRAINE und
R.A. HARNKNESS
Endometrial Carcinoma-Endocrinological
and Clinical Studies
Amer. J. Obstetr. Gynec. 21, 1050 - 1059
(1965)

- 8 CIANFRANI, Th. Endometrial Carcinoma after
Bilateral Oophorectomy
Amer. J. Obstetr. Gyne. 69, 64 - 72
(1955)
- 9 CRAMER, H. und Die Ausscheidung der östrogenen
G.P. WILDNER und gonadotropen Hormone im Urin
bei gutartigen und bösartigen
Geschwülsten
Arch. Geschwulstforsch. 6, 36 - 54
(1953)
- 10 DALLENBACH-HELL- Das Carcinom des Endometriums und
WEG, G. seine Vorstufen
Verh. Dtsch. Ges. Path. 48 Tagung,
81 - 107 (1964)
- 11 DISCZFALUSY, E. Östrogene beim Menschen
und Ch. LAURITZEN Berlin, 1961
- 12 ENGLE, E.T., Estrogen Administration to Aged
C. KRAKOWER und Female Monkeys with no Resultant
C.D. HAAGENSEN Tumors
Cancer Res. 2, 850 - 866 (1943)
- 13 GAGNON, F. Marital Status and Pregnancy in the
Causation of Cancer of the Cervix
Uteri
Schweiz. Zschr. allg. Path. 18,
755 - 764 (1955)
- 14 GREENE, R.R., Estrogens, Endometrial Hyperplasia
J.W. RODDICK jr., and Endometrial Carcinoma
und M. MILLIGAN Ann. N.Y. Acad. Sc. 75, 586 - 600
(1959)

- 15 HAENSZEL, W., M. HILLHOUS
Uterine Cancer Morbidity in New York City and its Relation to the Pattern of Regional Variation within the United States
J. nat. Cancer inst. 22 (1959), 1157
- 16 HERTIG, A.T. und H. GORE
Precancerous Lesions of Endometrium
Zschr. Krebsforsch. 65, 202 - 206 (1963)
- 17 HISAW, F.L. und F.C. LENDRUM
Squamous Metaplasia in the Cervical Glands of the Monkey following Estrin Administration
Endocrinology 20, 226 - 229 (1936)
- 18 HUSSLEIN, H. und E. SCHÜLLER
Der Einfluß des Follikelhormons auf das Corpus-Carzinom
Arch. Gynäk. 137, 20 - 38 (1955)
- 19 ITTRICH, G.
Eine Methode zur chemischen Bestimmung von östrogenen Hormonen in Blut, Milch und Colostrum
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 320, 103 - 110 (1960)
- 20 JACKSON, R.L. und M.B. DOCKERTY
The Stein-Leventhal Syndrome: Analysis of 43 Cases with Special Reference to Association with Endometrial Carcinoma
Amer. J. Obstetr. Gynec. 73, 161 - 173 (1957)
- 21 KAISER, R.
Etiological Factors of Endometrial Carcinoma
Fifth World Congress of Gynaecology and Obstetrics
Australia 1967, S. 587 - 600

- 22 KAUFMANN, C. und Über die Wirkung fortgesetzter
E. STEINKAMM Zufuhr unphysiologischer Mengen
von Follikelhormonen auf das
Genitale weiblicher Ratten
Arch. Gynäk. 162, 553 - 594 (1936)
- 23 KAUFMANN, C., Experimentelle Beiträge zur Be-
H.A. MÜLLER, deutung des Follikelhormons für
A. BUTENANDT und die Carzinomentstehung
H. FRIEDRICH- Zschr. Krebsforsch. 56, 482 - 542
FREKSA (1949)
- 24 KOFLER, E. und Der Einfluß des Follikelhormons
A.H. PALMRICH auf Entstehung und Wachstum des
Korpuskarzinoms
Wien. klin. Wschr. 67, 10
176 - 177 (1955)
- 25 KOLLER, O. Sex Hormones and Gynaecological
Cancer
Nord. med. 75, 733 - 738 (1966)
- 26 LARSON, J.A. Estrogens and Endometrial Carcinoma
Obstet. and Gynec. 3, 551 - 572
(1954)
- 27 LÁSZLÓ, J. und Stein-Leventhal-Syndrom und
G. GYÖRY Corpuscarzinom
Zbl. Gynäk. 85, 1506 - 1509 (1963)
- 28 LIMBUG, H. Die Bedeutung spontaner Östrogen-
bildung in der Menopause
Arch. Gynäk. 180, 260 - 266 (1951)
- 29 MARCUS, C.C. Relationship of Ovarian Hilus Cells
to Benign and Malignant Endometrium
Obstet. and Gynec. 22, 73 - 81 (1963)

- 30 MARKMILLER, U. Untersuchungen zum Androgenspiegel
Inauguraldisser- im Blutplasma bei Erkrankung an
tation Carcinoma Corporis uteri

- 31 MEYER, R. Über seltene gutartige und zweifel-
hafte Epithelveränderungen der
Uterusschleimhaut im Vergleich
mit der ihnen ähnlichen Carzinom-
formen
1. Endometritis, 2. Schleimhaut-
hyperplasie, -papillome, 3. Platten-
epithelknötchen, 4. Polypen
Zschr. Geburtsh. Gynäk. 85, 440 - 446
(1923)

- 32 MUSTHACCHI, P. und Frequency of Cancer in Estrogen-
G.S. GORDAN Treated Osteoporotic Women
in: Segaloff, A.: Breast Cancer
The Second Biennial Louisiana Cancer
Conference New Orleans, Jan. 22 - 23,
1958
St. Louis, 1958, S. 163 - 169

- 33 NOVAK, E.R. und Ovarian Stromal Changes in Endometrial
D.J. MOHLER Cancer
Amer. J. Obstetr. Gynec. 65, 1099 -
1110 (1953)

- 34 OERTEL, G.W. Konzentration von Östrogenen im
Plasma nichtschwangerer Frauen
Klin. Wschr. 39, 492 (1961)

- 35 OERTEL, G.W. und Metabolism and Excretion of C₁₉ and
L. TREIBER C₁₈ Steroids by Human Skin
European J. Biochem. 7, 234 - 238
(1969)

- 36 OVERHOLSER, N.D. Atypical Growth Induced in Cervical
und E. ALLEN Epithelium of Monkey by Prolonged
 Injections of Ovarian Hormone
 Combined with Chronic Trauma
 Surg. Gyn. Obstetr. 60, 129 - 136
 (1935)
- 37 PARSONS, L., Gynaecology
S.H. C. SOMMERS Saunders, Philadelphia 1962
- 38 PFEIFER, C.A. und Attempts to Produce Cancer in
E. ALLEN Rhesus Monkeys with Carcinogenic
 Hydrocarbons and Estrogens
 Cancer Res. 8, 97 - 128
 (1948)
- 39 PINCUS, G. und Estrogen Metabolism in Cancerous
M. GRAUBARD and Noncancerous Women
 Endocrinology 26, 427 - 432
 (1940)
- 40 PROCOPE, B.-J. Studies on the Urinary Excretion,
 Biological Effects and Origin
 of Östrogens in Post-Menopausal
 Women
 Acta Endocrinol. 60, 1 - 110
 (1968)
- 41 RAURAMO, L. und Estrogen Metabolism in Postmeno-
M. GRÖNROOS pausal Women with Genital Cancer
 Ann. chir. gynaec. Fenn. 52, 351 -
 355 (1963)

- 42 ROSENBLUM, G.M. und Ch.H. HENDRICKS Estrogenated Vaginal Epithelium, Relationship to the Development of Carcinoma of the Endometrium Obstet. and Gynec. 3, 535 - 545 (1954)
- 43 SANDOR, T. und A. LANTHIER The in Vitro Transformation of Δ 4-Androstene-3, 17-dione to Testosterone by Surviving Human Ovarian Slices Canad. J. Biochem. 39, 973 (1961)
- 44 SCULLY, R.E. Hyperestrinism in Old Women Report of a Case with Cortical and Medullary Hyperplasia of the Ovaries and possible Adrenal Hyperactivity Amer. J. Obstetr. Gynec. 63, 1248 - 1256 (1953)
- 45 SOMMERS, S.C. und W.A. MEISSNER Endocrine Abnormalities Accompanying Human Endometrial Cancer Cancer, Philadelphia 10, 516 - 521 (1957)
- 46 SPEERT, H. Endometrial Cancer and Hepatic Cirrhosis Cancer, N.Y. 2, 597 - 603 (1949)
- 47 STRAUSS, G. Das Carzinom des Corporis uteri in: Gynäkologie und Geburtshilfe hrsg. von: O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen und J. Zander III. Band, Thieme, Stuttgart 1972

- 48 STREICHER, K.A. Untersuchungen zum Östrogenspiegel
im Blutplasma bei Erkrankung an
Carcinoma corporis uteri
Inauguraldissertation, Universitäts-
frauenklinik Mainz (1970)

- 49 THEOPHANIDIS, C. Statistischer Beitrag zur Frage
und Th. IKONOMOU der Beziehung der glandulär cystischen
Hyperplasie der Endometrium zum
Corpuscarzinom
Zbl. Gynäk. 84, 1160 - 1162
(1962)

- 50 TREIBER, L. und Estimation of Ketosteroids with
G.W. OERTEL 2,4 Dinitrophenolhydrazine
Clin. chim. Acta 17, 81 (1967)

- 51 TWOMBLY, G.H. und Carcinoma of the Endometrium
W.E. JACOBOWITZ N.Y. State J. Med. 62, 2194 - 2199
(1962)

- 52 TWOMBLY, G.H., Endometrial Cancer, Obesity and
SCHEINER und Estrogenic Excretion in Women
M. LEVITZ Amer. J. Obstetr. Gynec. 82, 424 -
427 (1963)

- 53 VARANGOT, J., Recherches sur le Diagnostic des
A. GRANJON, Geninaux Fémininis par le frottis
V. NUOVO und Cervico-Vagaux
S. VASSY IV. Le Diagnostic des Cancers Glandula
res du Tractus Génital. Endomètre, col,
trompes, ovaires
Gynéc. et obstétr., Paris 53, 144 -
170 (1954)

- 54 WILSON, R.A. The Roles of Estrogen and Progesterone
in Breast and Genital Cancer
J. Amer. Med. Ass. 182 - 4, 327 -
331 (1962)
- 55 WITT, H.J. Zum Problem "Glandulär-cystische
Hyperplasie und Corpuscarzinom"
Landarzt 34, 76 - 77 (1958)
- 56 WYNDER, E.L., An Epidemiological Investigation
G.C. ESCHER, of Cancer of the Endometrium
N. MANTEL Cancer 19, (1966) 489
- 57 ZANDER, J., Klinisch, histologische und bio-
W.G. WIEST und chemische Beobachtungen bei poly-
K.G. OBER cystischen Ovarien mit gleichzei-
tiger adenomatöser, atypischer
Hyperplasie des Endometriums
Umwandlung von Progesteron-4-C
im Ovarialgewebe
Arch. Gynäk. 196, 481 - 503 (1962)

LEBENS LAUF

Am 1. Mai 1947 wurde ich, Bernhard Hubert Meinl, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Eduard Meinl und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Weck, in Darmstadt geboren.

Ostern 1953 trat ich in die Volksschule von Nauheim, Kreis Groß-Gerau, ein. Nach den vier Grundschuljahren bestand ich die Aufnahmeprüfung für ein Realgymnasium. Es war das Institut Sigmund in Schriesheim bei Heidelberg an der Bergstraße. Nach zwei Jahren wechselte ich in die Quarta des Willigis-Gymnasiums, Mainz, über, wo ich nach weiteren sieben Jahren am 2. März 1966 mein Abitur bestand.

Zum Wintersemester 1966/67 wurde ich zum Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zugelassen. Am 21. 3. 1968 bestand ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 7. 10. 1969 die ärztliche Vorprüfung. Nach weiteren sechs Semestern beendete ich mein Studium am 8. 12. 1972 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Ab 1. April 1973 werde ich als Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus Bad Aibling tätig sein.

